

Curso o Seminario de Postgrado y/o Doctorado

CARRERA: LICENCIATURA EN CIENCIAS BIOLÓGICAS - F. C. E. y N. - U.B.A.

Nombre del curso: Biología de Sistemas Moleculares

Responsable: Dr. Alejandro Colman-Lerner (Prof Adj D.E.)

En caso de que el responsable del Curso no sea Docente de esta Facultad, deberá adjuntarse su currículum vitae y una nota solicitando la autorización.

Docentes que colaboran en el dictado del curso.

Dra. Luciana Rocha Viegas (Inv. Adjunta IFIBYNE-CONICET)

Lucía Durrieu (Ay 1er, FBMC)

Martín Storz (Ay 1ra, FBMC)

Giuliano Tomás Antelo (Ay 1ra, FBMC)

Dirigido a: Lic. en Cs. Biólogos, Lic. en Cs. Químicas, Lic. en Física y carreras afines.

Fecha de iniciación: 02/11/2020 **Fecha de finalización:** 1/12/2020

Modalidad horaria: Martes y Jueves de 18hs a 20hs (teóricas y seminarios), Lunes y Miércoles 18 a 20 (Taller y TP)

Cantidad de horas totales: 65 **Cantidad de horas semanales:** 10

- a. a) **Horas semanales de clases teóricas: 3**
- b. b) **Horas semanales de laboratorio: 4**
- c. c) **Horas semanales de seminario: 3**
- d. d) **Horas semanales de Problemas:**

Nº de alumnos mínimo: 1 **Nº de alumnos máximo:** 20

En caso de número máximo, indicar prioridades de ingreso o método de selección.

Forma de evaluación: Examen teórico final y examen de TP.

Puntaje para doctorado: 3 puntos

Arancel (Justificar): 1800 Módulos para personas que no estén realizando doctorado en Universidades Nacionales.

En caso de aceptar excepciones al arancel total, indicarlos con claridad.

Modalidad de pago: El que establece la Facultad.

Nº de aprobación de programa: Nuevo.

Comisión que evaluó el curso: FBMC

Vº Bº del Departamento.

Biología de Sistemas Moleculares

Objetivo

El objetivo del curso es desarrollar conceptos teóricos y prácticos de biología de sistemas moleculares. El enfoque del curso es utilizar procesos biológicos que los alumnos en general conocen a nivel molecular y darles una perspectiva de sistemas, comparando el tipo de pregunta que se hace en uno y otro caso. Para esto se combinan clases teóricas con seminarios de papers relevantes en el campo, con un trabajo práctico a desarrollarse en paralelo, que le permitirá a los alumnos tomar datos y analizarlos.

Programa teórico:

1. Introducción a la biología de sistemas. Origen de la biología de sistemas moleculares a fines del siglo 20. Propiedades emergentes. Modelos en biología molecular y celular. Modelos determinísticos, estocásticos y mixtos. Usos de los modelos matemáticos.
2. Estudios a nivel de célula única históricos y “modernos”. Biestabilidad e histéresis. Función del ruido molecular. Motivos moleculares recurrentes en redes bioquímicas y transcripcionales. El *feedback* negativo y positivo. Escalas temporales y tiempos de respuesta. Modelo de estudio: el operón Lac de *E. coli*.
3. Ruido en la expresión génica. Medición del “expresión de escape” en bacterias individuales. Estadística del ruido. Ruido intrínseco y extrínseco. Modelo de estudio: el operón Lac de *E. coli* y la respuesta a feromona sexual en *S. cerevisiae*.
4. Procesos reversibles e irreversibles. Degradación y *feedback* negativos dobles. Modelo de estudio: el ciclo celular eucariota.
5. Transducción de señales y decisiones de destino celular como unidades de procesamiento de información. Comportamientos cuantitativos dinámicos resultantes de cascadas de reacciones: respuestas graduales, *switches* y osciladores moleculares. Codificación de información por “amplitud modulada” y “frecuencia modulada” en rutas de transducción de señales eucariotas. Modelos de estudio: maduración de ovocitos de *X. laevis*, respuesta a feromona sexual en *S. cerevisiae*, respuesta a calcio en *S. cerevisiae*, respuesta a EGF en células de mamíferos, osciladores moleculares sintéticos en *E. coli*.
6. Biología de sistemas “ómica”. Interacciones génicas, canalización, robustez y buffering genético. Interacciones génicas y ruido molecular. Comportamientos de sistema complejos. Modelos de estudio: red global de interacciones en *S. cerevisiae*, desarrollo embrionario en *C. elegans*, transición diáuxica en *S. cerevisiae*.
7. Introducción al modelado teórico/práctico utilizando ecuaciones diferenciales ordinarias. Uso de software COPASI.

Programa práctico (versión virtual 2020):

El objetivo del trabajo práctico es aprender a modelar rutas de señalización celular. Así de podrá simular el modelo matemático y ajustarlo para poder reproducir los resultados experimentales, y general hipótesis para explicar el comportamiento observado en el sistema real.

Como sistema de estudio, se utilizarán las vía de señalización de MAP quinasas (MAPK) de la levadura *Saccharomyces cerevisiae*. Puntualmente, se estudiará la activación cruzada de dos de estas vías, de las que se dispone de datos experimentales a nivel de células únicas.

Durante el curso, los alumnos aprenderán a construir modelos matemáticos de ecuaciones ordinarias diferenciales (ODEs) con la herramienta denominada COPASI. Aprenderán cómo estudiar el modelo y cómo ajustar los parámetros a los datos experimentales. Trabajando en grupo, plantearán los modelos alternativos que luego presentarán a los docentes.

Biobliografia

- Alon, U. (2020). *An Introduction to Systems Biology: Design Principles of Biological Circuits* Second Edition (Chapman & Hall/CRC Mathematical & Computational Biology) (Chapman & Hall).
- Burga, A., Casanueva, M.O., and Lehner, B. (2011). Predicting mutation outcome from early stochastic variation in genetic interaction partners. *Nature* *480*, 250-253.
- Cai, L., Dalal, C.K., and Elowitz, M.B. (2008). Frequency-modulated nuclear localization bursts coordinate gene regulation. *Nature* *455*, 485-490.
- Colman-Lerner, A., Gordon, A., Serra, E., Chin, T., Resnekov, O., Endy, D., Pesce, C.G., and Brent, R. (2005). Regulated cell-to-cell variation in a cell-fate decision system. *Nature* *437*, 699-706.
- Costanzo, M., Baryshnikova, A., Bellay, J., Kim, Y., Spear, E.D., Sevier, C.S., Ding, H., Koh, J.L., Toufighi, K., Mostafavi, S., *et al.* (2010). The genetic landscape of a cell. *Science* *327*, 425-431.
- Elf, J., Li, G.W., and Xie, X.S. (2007). Probing transcription factor dynamics at the single-molecule level in a living cell. *Science* *316*, 1191-1194.
- Elowitz, M.B., Levine, A.J., Siggia, E.D., and Swain, P.S. (2002). Stochastic gene expression in a single cell. *Science* *297*, 1183-1186.
- Ferrell, J.E., and Machleder, E.M. (1998). The biochemical basis of an all-or-none cell fate switch in *Xenopus* oocytes. *Science* *280*, 895-898.
- Hoops, S., Sahle, S., Gauges, R., Lee, C., Pahle, J., Simus, N., Singhal, M., Xu, L., Mendes, P., and Kummer, U. (2006). COPASI--a COMplex PATHway SIMulator. *Bioinformatics* *22*, 3067-3074.
- Lopez-Aviles, S., Kapuy, O., Novak, B., and Uhlmann, F. (2009). Irreversibility of mitotic exit is the consequence of systems-level feedback. *Nature* *459*, 592-595.
- Novick, A., and Weiner, M. (1957). Enzyme induction as an all-or-non phenomenon. *Proc Natl Acad Sci U S A* *43*, 553-556.
- Nurse, P. (2008). Life, logic and information. *Nature* *454*, 424-426.
- Pelet, S., Rudolf, F., Nadal-Ribelles, M., de Nadal, E., Posas, F., and Peter, M. (2011). Transient activation of the HOG MAPK pathway regulates bimodal gene expression. *Science* *332*, 732-735.
- Rosenfeld, N., Young, J.W., Alon, U., Swain, P.S., and Elowitz, M.B. (2005). Gene regulation at the single-cell level. *Science* *307*, 1962-1965.
- Team, R.D.C. (2010). *R: A Language and Environment for Statistical Computing*.
- Tong, A.H., Evangelista, M., Parsons, A.B., Xu, H., Bader, G.D., Page, N., Robinson, M., Raghibizadeh, S., Hogue, C.W., Bussey, H., *et al.* (2001). Systematic genetic analysis with ordered arrays of yeast deletion mutants. *Science* *294*, 2364-2368.
- Tong, A.H., Lesage, G., Bader, G.D., Ding, H., Xu, H., Xin, X., Young, J., Berriz, G.F., Brost, R.L., Chang, M., *et al.* (2004). Global mapping of the yeast genetic interaction network. *Science* *303*, 808-813.
- Yu, R.C., Pesce, C.G., Colman-Lerner, A., Lok, L., Pincus, D., Serra, E., Holl, M., Benjamin, K., Gordon, A., and Brent, R. (2008). Negative feedback that improves information transmission in yeast signalling. *Nature* *456*, 755-761.
- Zampar, G.G., Kummel, A., Ewald, J., Jol, S., Niebel, B., Picotti, P., Aebersold, R., Sauer, U., Zamboni, N., and Heinemann, M. (2013). Temporal system-level organization of the switch from glycolytic to gluconeogenic operation in yeast. *Mol Syst Biol* *9*, 651.